



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

262598

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 295/10

(22) Přihlášeno 06 01 88

(21) PV 160-88.M

(40) Zveřejněno 16 08 88

(45) Vydáno 14 07 89

(75)

Autor vynálezu

VANČUROVÁ IVA prom. chem., KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA,
MĚLKA MILAN RNDr. MUDr., HRADEC KRÁLOVÉ

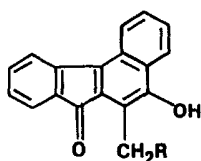
(54) 6-Substituované deriváty 7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu a způsob jejich výroby

Předmětem řešení jsou deriváty 7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu obecného vzorce I



ve kterém R značí piperidinový, N-methyl-piperazinový a morfolinový zbytek, připravené reakcí 5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu s heterocyklickými aminy v prostředí pyridinu za užití paraformaldehydu. Tyto látky vykazaly při biologickém hodnocení protinádorový účinek.

Vynález se týká derivátů 7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu obecného vzorce I



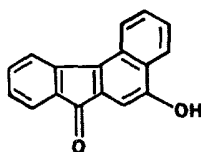
(I),

ve kterém R značí piperidinový, N-metylpiperazinový a morfolinový zbytek.

Látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R jsou deriváty benzo(c)fluorenu, o nichž je známo, že v závislosti na druhu substituentu a jeho poloze na aromatickém skeletu, vykazují různé biologické účinnosti potenciálně použitelné v humánní i veterinární medicíně (viz např. čsl. AO 212 669 a 217 731 a publikace Křepelka J., Roubík J., Holubek J., Vančurová I.: Coll. Czech. Chem. Commun. 47, 1 258 (1982) a Vančurová I., Křepelka J., Šmejkal F.: Coll. Czech. Chem. Commun. 47 1 867 (1982).

Látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R vykazaly při biologickém hodnocení protinádorový účinek u zvířat s experimentálními nádory. U látky 5-hydroxy-6-(1-morfolinylmethyl)-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren v pokusu in vitro na buňkách Yoshidova nádoru při simultánní inkorporaci 5-jod-2'-deoxy/6-³H/uridinu a /U-¹⁴C/aminokyselinové směsi převažují inhibice syntézy DNA (IC_{50} 9.10^{-6} mol.l⁻¹) nad inhibicí proteosyntézy (IC_{50} $2.4.10^{-5}$ mol.l⁻¹). Látka 5-hydroxy-6-(1-metylpiperazinylmethyl)-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren na zvířatech s experimentálními nádory snižuje hmotnost nádoru B16 v dávce 150 mg/kg o 3 % a u leukemie L 1 210 v dávce 2x75 mg/kg prodlužuje přežití zvířat o 8 % ve srovnání s neovlivněnou kontrolou.

Látky obecného vzorce I, ve kterém R značí piperidinový, N-metylpiperazinový a morfolinový zbytek, se podle vynálezu připravují z látky vzorce II



(II)

reakcí s minimálně 1 molekvivalentem látek obecného vzorce III

R - H

(III)

ve kterém R značí piperidinový, N-metylpiperazinový a morfolinový zbytek v prostředí pyridinu a paraformaldehydu při teplotě 60 °C. Látka vzorce II je látka známá a je popsána (viz Vančurová I., Šimonová M., Beneš J., Křepelka J.: Česk. Fraň. 31, 308 (1982)).

Podrobnější údaje o přípravě látek obecného vzorce I vyplynou z následujícího příkladu, který však rozsah vynálezu nikterak neomezuje.

P ř í k l a d

5-hydroxy-6-(1-piperidinylmethyl)-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren

50 mg (0,000 2 mol) 5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu se rozpustí v 1 ml pyridinu, přidá se 0,1 ml 35% paraformaldehydu a 0,2 ml piperidinu a míchá po dobu 3 hodin při 60 °C. Vyloučená sraženina se odsaje a krystalizací surového produktu z etanolu se získá látka o t.t. 144 až 145 °C.

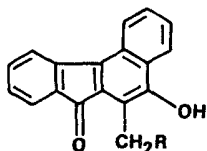
Analogicky byly připraveny:

5-hydroxy-6-(1-methylpiperazinylmethyl)-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren, t.t. 198 až 200 °C (chloroform),

5-hydroxy-6-(1-morfolinylmethyl)-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren, t.t. 121 až 125 °C (chloroform).

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. 6-substituované deriváty 7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu obecného vzorce I

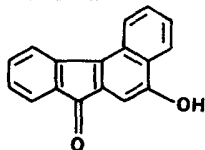


(I),

ve kterém R značí piperidinový, N-methylpiperazinový a morfolinový zbytek.

2. 5-hydroxy-6-(1-piperidinylmethyl)-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren.
3. 5-hydroxy-6-(1-methylpiperazinylmethyl)-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren.
4. 5-hydroxy-6-(1-morfolinylmethyl)-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren.

5. Způsob výroby látek podle bodu 1 obecného vzorce I, ve kterém R má výše uvedený význam, vyznačující se tím, že se látka vzorce II



(II)

nechá reagovat s látkami obecného vzorce III

C - H

(III),

ve kterém R má výše uvedený význam v prostředí pyridinu a paraformaldehydu při teplotě 60 °C.